

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ,
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΖΑΓΟΡΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

2017-2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Εκτίμηση της ποιότητας αναφορών Τυχαιοποιημένων Κλινικών Μελετών Ελέγχου, στην θεραπεία της Ανθεκτικής υπέρτασης με έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης την σπιρονολακτόνη, χρησιμοποιώντας την δήλωση CONSORT»

“Assess the reporting quality of RCTs of treatments in resistant hypertension with an aldosterone antagonist of spironolactone using the CONSORT statement .

Τριμελής Επιτροπή

Καθηγητής κ. Ζιντζαράς Ηλίας

Καθηγητής κ. Στεφανίδης Ιωάννης

MSc.MD.PhD. κ. Δοξάνη Χρυσούλα

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ Καθηγητής

Καθηγητής κ. Στεφανίδης Ιωάννης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α.ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.1
Β.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ.3
Γ.ΜΕΘΟΔΟΙ	σελ.13
Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ.13
Ε.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ.20
ΣΤ.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.21

**Αφιερωμένο
στη γυναίκα μου
και στην κόρη μου
Μαίρη-Νικολέτα**

Α.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Μια από τις σοβαρότερες μορφές εκδήλωσης της αρτηριακής υπέρτασης είναι η ανθεκτική υπέρταση διότι σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβατών καθώς συνδέεται ανεξάρτητα με δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση . Ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η υπέρταση όταν δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση παρά την ταυτόχρονη χορήγηση πλήρους δοσολογίας τριών διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων εκ των οποίων η μία είναι διουρητικά. Αυξανόμενος αριθμός δεδομένων σε κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας αποδεικνύουν το όφελος από την χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Εργαλείο για την αξιολόγηση και ποιοτικό έλεγχο των κλινικών μελετών είναι το CONSORT Statement.

ΣΤΟΧΟΙ. Στόχος της έρευνας μας είναι στις κλινικές μελέτες να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής με σπιρονολακτόνη έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης , σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που έχουν δημοσιεύει από το 2000 έως το 2018, σύμφωνα με το CONSORT Statement 2010.

ΜΕΘΟΔΟΙ. Η αναζήτηση των κλινικών μελετών έγινε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων στο Pub Med, που έχουν δημοσιεύει από το 2000 έως το 2018 και η αξιολόγηση τους με τη συμπλήρωση του CONSORT Checklist .Ακολούθησε ποιοτικός έλεγχος και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Από σύνολο 267 μελετών αξιολογήθηκαν 8 μελέτες. Οι 5 από τις 8 αυτών (62%) απαντούν στην πλειονότητα των στοιχείων του CONSORT Statement, ενώ σε ιδιαίτερα σημαντικά κλινικά στοιχεία η αναλογία πλησιάζει το 100%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Οι κλινικές μελέτες που διερευνούν την ποιότητα και την ασφάλεια του αντιυπερτασικού φαρμάκου την σπιρονολακτόνη, έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είναι υψηλής ποιότητας, όπως προκύπτει από τον υψηλό βαθμό εναρμόνισής τους με το CONSORT Statement.

ABSTRACT

Introduction: One of the most serious forms of arterial hypertension is resistant hypertension, because it is associated with a high risk of cardiovascular and renal compatibility, as it is independently associated with an adverse cardiovascular prognosis. Resistant hypertension defined as hypertension when regulation is not achieved despite the simultaneous full dose administration of three different classes of drugs, one of which is diuretic. An increasing number of data in large-scale clinical studies demonstrate the benefit of aldosterone receptor antagonists such as spironolactone in improving blood pressure control in patients with resistant hypertension. Basic tool for evaluating and qualifying clinical trials is the CONSORT Statement.

Purpose: The aim of our study is to evaluate the safety and efficacy of spironolactone treatment of an aldosterone antagonist in hypertensive patients who have published from 2000 to 2018 in randomized control trials, according to CONSORT Statement 2010.

Methods: The search for randomized controlled trials was conducted to the Pub Med database, published from 2000 to 2018 and RCTs evaluated by completing the CONSORT Checklist.

Results: 8-studies out of 267 studies were evaluated. Five out of eight trials response to the CONSORT Statement, while in crucial data the percent is close to 100%.

Conclusion: RCTs investigating the quality and safety of the antihypertensive drug spironolactone, an aldosterone antagonist in patients with resistant hypertension, are high quality, as evidenced by their high degree of alignment with the CONSORT Statement.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B.1.ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με επιδημικές διαστάσεις προσβάλλοντας μεγάλο μέρος του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις Η.Π.Α 77.9 εκατομμύρια (1 στους 3) ενήλικες έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση. Προβλέψεις δείχνουν ότι μέχρι το 2030, ο αριθμός των ασθενών θα σημειώσει αύξηση κατά 7.2% σε σχέση με τις προβλέψεις του 2013 (American Heart Association – American Stroke Association 2013) [1].

Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 8-20%, με αύξηση έως 30% στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας[2].

Μια από τις σοβαρότερες μορφές εκδήλωσης της υπέρτασης που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων [3] και αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για κάθε κλινικό ιατρό είναι η ανθεκτική υπέρταση.

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται έως ανθεκτική υπέρταση όταν δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση παρά την ταυτόχρονη χορήγηση πλήρους δοσολογίας τριών διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων εκ των οποίων η μία είναι διουρητικά. Επιπρόσθετα ανθεκτική θεωρείται και η αρτηριακή υπέρταση που για να ρυθμιστεί απαιτεί τη χρήση 4 ή περισσότερων φαρμάκων[4].

Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης φαίνεται στην επιδημιολογική καταγραφή NHANES 2003-2008.Το ποσοστό της ανθεκτικής ανέρχεται σε 8.9% στο σύνολο των υπερτασικών και 12,8 στο σύνολο των θεραπευμένων.Επίσης στη μελέτη ALLHAT το ποσοστό της ανθεκτικής κυμαίνεται από 15-27% , στη μελέτη CONVINCE 18% και στη VALUE 15%[5].

Η ανθεκτική υπέρταση μπορεί να είναι αληθής ή φαινομενική (ψευδοανθεκτικότητα). Η φαινομενική ανθεκτική υπέρταση(ψευδοανθεκτικότητα) οφείλεται στις εξής αιτίες:

- i. Λάθη στην τεχνική μέτρησης της αρτηριακής πίεσης.
- ii. Φαινόμενο 'λευκής μπλούζας'.
- iii. Μη καλή συμμόρφωση του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή.

- iv. Ψευδοϋπέρταση(η κατάσταση στην οποία η αρτηριακή πίεση μετρούμενη με σφυγμομανόμετρο υποδηλώνει την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης αλλά η ενδοαρτηριακή πίεση μετρούμενη απ' ευθείας δεν είναι αυξημένη).
- v. Μη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.

Τα συχνότερα αίτια εμφάνισης της ανθεκτικής υπέρτασης είναι οι υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες, όπως δηλαδή η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ ή αλατιού και η παχυσαρκία. Άλλα αίτια που αυξάνουν την επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης αποτελούν η χρόνια λήψη αγγειοσυσταλτικών, συμπαθομιμητικών και αλατοσυντηρητικών φαρμάκων. Ανεντόπιστα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης αποτελούν η προχωρημένη και μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνου-στόχου, κυρίως βλάβη που αφορά τη νεφρική λειτουργία καθώς και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας[6].

Η σωστή διαγνωστική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης απαιτεί ο κλινικός ιατρός να ακολουθήσει τον εξής αλγόριθμο :

- i. Αρτηριακή υπέρταση ιατρείου(>140/90).
- ii. Αποκλεισμός ψευδοανθεκτικότητας.
- iii. Αποκλεισμός παραγόντων κινδύνου, φαρμάκων και καταστάσεων για αληθή ανθεκτικότητα.
- iv. Τροποποίηση επιβαρυντικών καταστάσεων.
- v. Ενίσχυση ή τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής.
- vi. Μεγίστη φαρμακευτική αγωγή ή οι νεότερες επεμβατικές τεχνικές, όπως η κατάλυση του νευρικού πλέγματος της νεφρικής αρτηρίας ή διέγερση των καρωτιδικών τασεουποδοχέων[7].

Η φαρμακευτική προσέγγιση εφόσον πρόκειται για αληθή ανθεκτική υπέρταση είναι η ακόλουθη:

- i. Διακοπή της τρέχουσας θεραπείας και έναρξης απλούστερης αγωγής.
- ii. Περαιτέρω αύξηση διουρητικού.
- iii. Αντικατάσταση του διουρητικού (θειαζίδες ή χλωροθαλιδόνης, σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) με διουρητικά της αγκύλης επί ΧΝΑ .
- iv. Προσθήκη 4^{ου} αντιυπερτασικού φαρμάκου, όλες οι κατηγορίες φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης μπορούν να προστεθούν.
- v. Προσθήκη α1 αδρενεργικών αναστολέων.

Επί του παρόντος, η φαρμακευτική προσέγγιση για την θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης με την σπιρονολακτόνη έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης ,αποτελεί μια πραγματική πρόκληση στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ο ρόλος που διαδραματίζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης(RAAS) και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (μέσω της έκκρισης κατεχολαμινών) συμβάλλει στην ομαλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Αποτελεί βαθιά γνώση για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης της σπιρονολακτόνης, έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης. Η ρενίνη, η οποία απελευθερώνεται από τους νεφρούς, διασπά μια πρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα (το αγγειοτανσινογόνο) σε αγγειοτενσίνη I, η οποία με τη βοήθεια ενός ειδικού ενζύμου (ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης I) μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II.

Η αγγειοτενσίνη είναι μία ορμόνη που προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με συνέπεια την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II προκαλεί την απελευθέρωση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, η οποία οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και νερού στο εσωτερικό των αγγείων έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης [8,9].

Σε ασθενείς με υπέρταση το σύστημα της ρενίνης συνήθως παρουσιάζει υπερδραστηριοποίηση (τόσο στην ηρεμία όσο και σε κατάσταση stress) γεγονός που πιστοποιείται από την αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα και των τριών παραμέτρων. Για το λόγο αυτό και με στόχο τη διακοπή του φαύλου αυτού κύκλου, οι θεράποντες ιατροί χορηγούν μια ειδική κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης [10].Επίσης οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης αποκλείουν τους υποδοχείς αλδοστερόνης .

Η σπιρονολακτόνη της οποίας κύριο σημείο δράσης είναι το φλοϊκό τμήμα του αθροιστικού σωληνάριου(όμως δεν εισέρχεται στο σωληναριακό αυλό, καθώς δρα στο κυτταρόπλασμα των θεμέλιων κυττάρων των αθροιστικών σωληνάρων) και επιπροσθέτως ο μηχανισμός δράσης της, είναι αποκλεισμός των υποδοχέων της αλδοστερόνης. Παρότι η σπιρονολακτόνη έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής φαίνεται η δραστηριότητα της να αποδίδεται σε αρκετούς ενεργούς μεταβολίτες της ,οι οποίοι έχουν χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Έτσι η συνολική διάρκεια δράσης της

σπιρονολακτόνης είναι μεγαλύτερη από μια ημέρα και μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ημερησίως.

Συνεπώς η σπιρονολακτόνη, ένας ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, που ανήκει στην ομάδα των καλιοσυντηρητικών διουρητικών και μειώνει τον ενδοαγγειακό όγκο, είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην θεραπευτική προσέγγιση της ανθεκτικής υπέρτασης.

Ο αυξανόμενος αριθμός των δεδομένων αποδεικνύουν το όφελος από την χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη, στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ανεξαρτήτως των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης[11].

Άλλωστε οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη, προκαλούν σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 20 mm/Hg για την συστολική και 10 mm/Hg για την διαστολική. Τα προαναφερθέντα προκύπτουν από μικρές μελέτες και επιβεβαιώνονται και από την μελέτη ASCOT όπου η σπιρονολακτόνη προσετέθη επιπλέον στην αγωγή ως τέταρτο φάρμακο[12].

B.2. ΔΗΛΩΣΗ CONSORT

Λόγω της μεγάλης σημασίας του θέματος στην καθημερινή κλινική πράξη, θεωρήθηκε εξαιρετικά ενδιαφέρουσα η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών που αφορούν την φαρμακευτική αγωγή με σπιρονολακτόνη σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες(RCT) είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο για την εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης, την τεκμηρίωση των νέων θεραπευτικών εφαρμογών και τελικά την ασφαλή εφαρμογή τους. Ωστόσο υπάρχει ο κίνδυνος του λανθασμένου σχεδιασμού τους, της εσφαλμένης εφαρμογής και παρουσίας αυτών και τελικά της παραπλάνησης της επιστημονικής κοινότητας με αμφιβόλου ποιότητας μελέτες και αναξιόπιστα αποτελέσματα[13].

Με στόχο τη διασφάλιση της εγκυρότητας και της ακρίβειας των κλινικών μελετών πολλές είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί. Ήδη από το 1938 σε δημοσιευμένο εγχειρίδιο αναφέρεται ο τρόπος με τον οποίο οφείλουν οι ερευνητές να δημοσιεύουν μια κλινική μελέτη, προκειμένου να γίνει με ακρίβεια

αντιληπτό το περιεχόμενο των αποτελεσμάτων της[14]. Το 1988 η Διεθνής Επιτροπή των Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών («International Committee of Medical Journal Editors») συμπεριέλαβε στις οδηγίες της προς τους συγγραφείς την πλήρη δημοσίευση των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν ώστε να μπορούν να υπόκεινται σε πλήρη έλεγχο[15].

Η προσπάθεια όμως για πλήρεις κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον τρόπο δημοσίευσης των κλινικών μελετών οδήγησε το 1996 στην ανάπτυξη του CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)[16], του οποίου η τελευταία αναθεώρηση έλαβε χώρα το 2010. Αποτελείται από μια λίστα 25 στοιχείων και χωρίζεται σε υποκατηγορίες: τίτλος και περίληψη, εισαγωγή, μέθοδος, αποτελέσματα, συζήτηση, άλλες πληροφορίες.

Στόχος είναι μια ολοκληρωμένη και ακριβής αναφορά και παρουσίαση της μελέτης και η αποφυγή της δημοσίευσης μη ικανοποιητικά σχεδιασμένων και εκτελεσμένων μελετών. Άλλωστε περισσότερα από 400 περιοδικά (καταγεγραμμένα σε επίσημη λίστα) υιοθέτησαν το CONSORT Statement, ως προϋπόθεση για τη δημοσίευση μιας κλινικής μελέτης[17] και σημαντικός αριθμός ακόμη περιοδικών συνιστούν στις οδηγίες τους προς τους συγγραφείς την εναρμόνιση με αυτό. Αραγε «Όλη η Ιατρική εξαρτάται από τη διαφανή καταγραφή των κλινικών δοκιμών»[18].

Οι καλά σχεδιασμένες και κατάλληλα εκτελεσμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT) με ομάδα ελέγχου παρέχουν τα πλέον αξιόπιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων στη φροντίδα υγείας, ενώ δοκιμές με ανεπαρκή μεθοδολογία συνδέονται με σφάλμα, ειδικά την υπερεκτίμηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων[19-22]. Εσφαλμένα αποτελέσματα από κακοσχεδιασμένες και ανεπαρκώς αναφερόμενες δοκιμές μπορούν να παραπλανήσουν την απόφαση στη φροντίδα υγείας σε όλα τα επίπεδα, από τις αποφάσεις θεραπείας για έναν ασθενή μέχρι τη διαμόρφωση των εθνικών πολιτικών δημόσιας υγείας.

Η κριτική αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών είναι δυνατή μόνο εάν ο σχεδιασμός, η διεξαγωγή και η ανάλυση των RCT περιγράφονται επιμελώς και επακριβώς στη δημοσίευση. Μακριά από την ύπαρξη διαφάνειας, η έκθεση των RCT είναι συχνά ελλιπής[23-26] συνδυάζοντας προβλήματα που προκύπτουν από την ανεπαρκή μεθοδολογία[27-32]. Έτσι η δήλωση CONSORT(ΠΙΝΑΚΑΣ 1) είναι το

εργαλείο που θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα μελέτη για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής προσέγγισης με έναν ανταγωνιστή αλδοστερόνης, την σπιρονολακτόνη, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

Πίνακας 1. Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιληφθούν στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σύμφωνα με τη δήλωση **CONSORT 2010** *

Ελληνική μετάφραση από: Σταματία Κόκκαλη, Χάρις Μπίρτσου, Άννα-Μπεττίνα Χάιδιτς

Τίτλος και περίληψη			Αναφέρεται στη σελίδα No
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	
Εισαγωγή			
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	
Μέθοδοι			
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	

Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	
Τυχαιοποίηση:			
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης/λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	
Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	

Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε	
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	
Αποτελέσματα			
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	

Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα(για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	
Συζήτηση			
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	

Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	
Άλλες πληροφορίες			
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	

Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ

Γ.1.ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pub Med και ετέθη χρονικός περιορισμός από 2000 έως το 2018 και η αναζήτηση περατώθηκε την 10^η Αυγούστου του 2018 με τις λέξεις κλειδιά “resistant hypertension” AND “spironolactone”. Από το σύνολο των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης επιλέχτηκαν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs).

Γ.2.ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Ως εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας των κλινικών μελετών χρησιμοποιήθηκε η δήλωση CONSORT του 2010, ώστε να απαντηθούν οι 25 κατηγορίες που μαζί με τις 12 υποκατηγορίες φτάνουν στις 37 ερωτήσεις εκ των οποίων οι 4 είναι δυνητικά συμπληρωμένες. Για κάθε απάντηση τοποθετήθηκε μονάδα(1) εάν τα στοιχεία έδιναν κατάφαση και μηδέν(0) εάν όχι. Στο τέλος, υπολογίστηκε ένα συνολικό score για την κάθε μελέτη, αλλά και ένα συνολικό score, δηλαδή ένας βαθμός εναρμόνισης των μελετών για την κάθε ερώτηση, που εκφράζεται και σε ποσοστό.

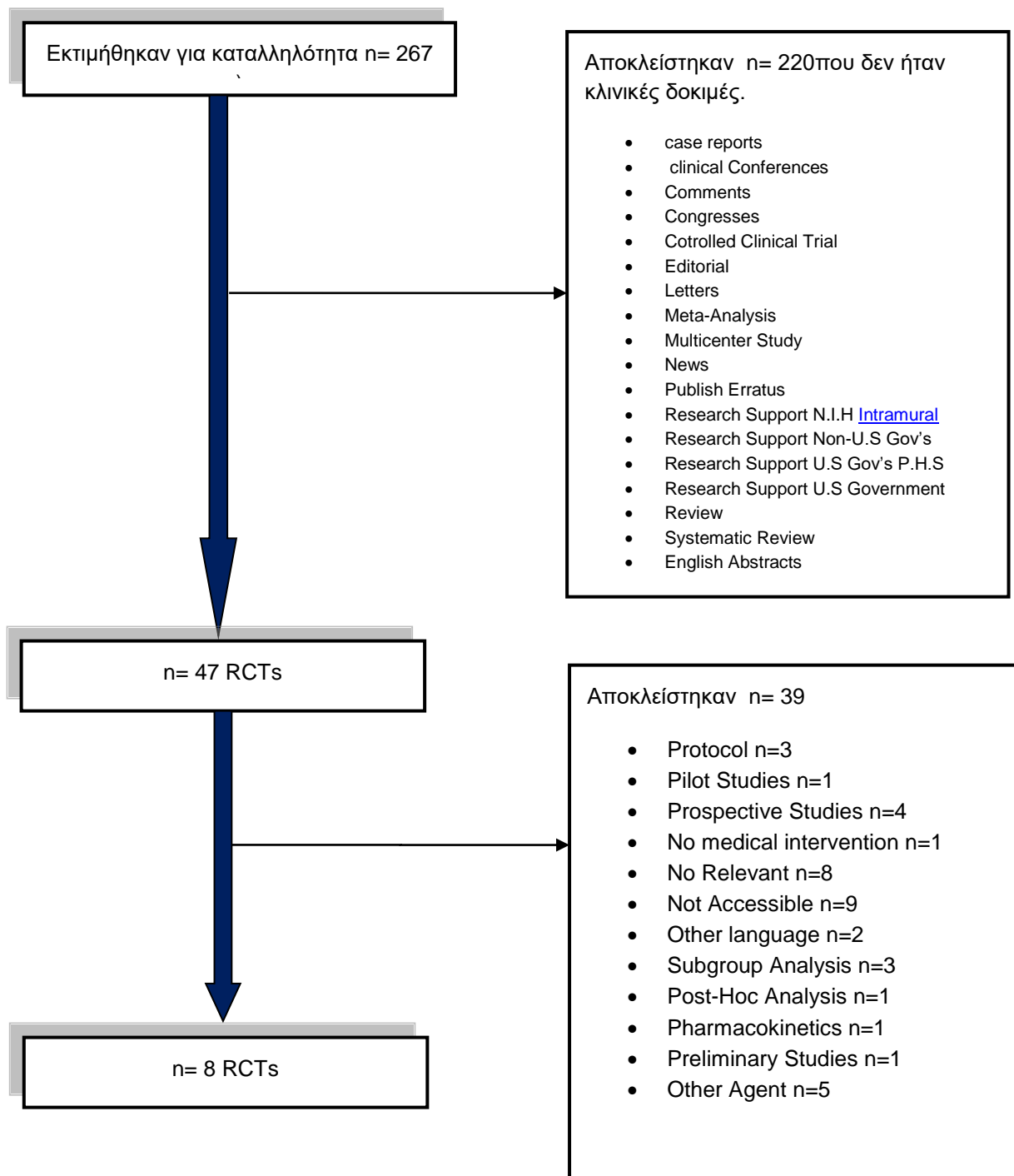
Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτησή μας προέκυψαν 267 μελέτες μετά την ανασκόπηση των οποίων αρχικά αφαιρέθηκαν (Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής) 220 μελέτες διότι δεν ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs). Από αυτές έγιναν τελικά δεκτές 8 διότι εξαιρέθηκαν : 3 μελέτες που αφορούσαν πρωτόκολλα και μια που αφορούσε πιλοτική μελέτη, 4 μελέτες οι οποίες ήταν προοπτικές, μια μη φαρμακευτική παρεμβατική, 9 μη προσβάσιμες, 8 μη σχετικές , 2 μελέτες σε γλώσσα διαφορετική της αγγλικής, 3 ανάλυση υποομάδων και μία post Hoc Ανάλυση, μία φαρμακοκινητική μελέτη, μία πρωταρχική μελέτη και τέλος 5 με διαφορετικό στοιχείο.

Από την δήλωση Consort έχουμε τα επόμενα αποτελέσματα, το ποσοστό των απαντημένων ερωτήσεων.

study 1	study 2	study 3	study 4	study 5	study 6	study 7	study 8
68%	89%	89%	49%	92%	76%	89%	86%

Παράλληλα έχουμε υπολογίσει και το ποσοστό της κάθε ερώτησης. Συγκεκριμένα έχουμε ένα ποσοστό 75% που αναγνωρίζονται από την επικεφαλίδα ως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Επίσης και οι 8 μελέτες (100%) καταγράφουν τα κριτήρια για τους συμμετέχοντες καθώς και στις 7 από τις 8 (88%) αναφέρονται οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με λεπτομέρεια. Επιπλέον, 6 από τις 8 μελέτες (75%) αναφέρουν τον τρόπο υπολογισμού του δείγματος, όπως επίσης και οι 8 (100%) αναφέρουν την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία της ακολουθίας της τυχαίας διανομής. Σημαντική παρατήρηση είναι το γεγονός ότι μόνο 4 από τις 8 (50%) αναφέρουν την τυφλοποίηση, ενώ και οι 8 (100%) αναφέρουν τις στατιστικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις, αλλά και πίνακες όπου αναφέρονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα. Όσον αφορά την γενικευσιμότητα των ευρημάτων της δοκιμής οι 7 από τις 8 (88%) αναφέρουν σχετικά αποτελέσματα. Τέλος, οι 6 από τις 8 μελέτες (75%) αναφέρουν τον αριθμό καταχώρησης και το όνομα μητρώου δοκιμών, καθώς και πού είναι προσβάσιμο το πρωτόκολλο της δοκιμής.



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών

			STUDIES								
Τίτλος και περίληψη			1	2	3	4	5	6	7	8	%
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	1	1	1	0	1	0	1	1	75%
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Εισαγωγή											
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Μέθοδοι											
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	1	1	1	0	1	1	1	1	88%

Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	0	1	1	0	1	1	1	1	75%
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	0	1	1	0	1	1	0	0	50%
Τυχαιοποίηση											
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Μηχανισμό Απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	0	1	1	0	1	0	1	1	63%
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	1	1	1	0	1	1	1	1	88%

Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε	0	1	1	0	1	0	1	0	50%
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	1	1	0	0	1	1	1	1	75%
Αποτελέσματα											
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	0	1	1	1	1	1	1	1	88%
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	0	1	1	1	1	1	1	1	88%
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	0	1	1	0	1	1	1	1	75%
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	1	1	1	0	1	1	1	1	88%

Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	0	1	1	0	1	0	1	1	63%
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	1	0	1	0	1	0	1	1	63%
Βλαβερές Συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα(για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	1	1	1	1	1	1	1	1	100%

Συζήτηση											
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	1	1	1	0	1	1	1	1	88%
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	1	1	1	1	1	1	1	1	100%
Άλλες πληροφορίες											
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	1	1	1	0	1	0	1	1	75%
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	0	1	1	0	1	1	1	1	75%
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	1	1	1	0	1	1	1	1	88%

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι στην παρούσα μελέτη η ποιοτική αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί και αφορούν φαρμακευτική αγωγή με σπιρονολακτόνη έναν ανταγωνιστή της αλδοστερόνης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είναι ιδιαίτερα υψηλή. Ο ποιοτικός έλεγχος των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών πραγματοποιήθηκε με την δήλωση CONSORT του 2010 με χρονικό διάστημα από 2000 έως το 2018.

Άραγε, φαίνεται πως οι μελέτες που αφορούν τη φαρμακευτική προσέγγιση με σπιρονολακτόνη στην ανθεκτική υπέρταση είναι αξιόπιστες όσον αφορά τον σχεδιασμό και την υλοποίησή τους καθώς σε κλινικό επίπεδο τα καθιστά χρήσιμα στην καθημερινή πράξη.

Καταλήγοντας να τονίσουμε ότι υπήρξαν και συγκεκριμένοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη, όπως το γεγονός ότι η αναζήτηση των μελετών έγινε στην αγγλική γλώσσα και μόνο σε μία βάση δεδομένων, δηλαδή το Pub Med. Επίσης, εκτός από τον ανταγωνιστή αλδοστερόνης την σπιρολακτόνη υπάρχει και ο ανταγωνιστής αλδοστερόνης η επλερενόνη, η οποία δεν λήφθηκε υπόψη στην αναζήτηση, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Heart Association (2013). Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: A scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association – American Stroke Association (2013). Statistical fact sheet for high blood pressure.

Ανακτήθηκε:http://www.heart.org/idc/groups/heartpublic/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319587.pdf.

2. Stergiou G., Thomopoulou G., Skeva I., Mountokalakis T., Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece. *Am J Hypertens*. 1999;12: 959–965.

3. Daugherty SL., Powers JD., Magid DJ., Tavel HM., Masoudi FA., Maragolis KL., O'Connor PJ., Selby JV., Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* .2012;125:1635–1642.

4. Gonzaga CC., Calhoun DA. 2008 American Heart Association Statement on diagnosis, evaluation, and treatment of resistant hypertension: what should we remember in everyday practice? *Pol .Arch. Med. Wewn*. 2008; 118(7-8): 396-7.

5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57:1076–1080.

6. Parati G., Lombardi C., Hedner J., et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J.Hypertension*. 2012; 30: 633-646

7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J. Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187.

9. Navar G., Minolfi H., Prieto C., Gonzalez-Villalobos R. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension*. 2011; 57(3): 355-362.

10. Van Vark LC., Bertrand M., Akkerhuis KM., Bruggs JJ., Fox K., Mourad JJ., Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a

meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur. Heart J.* 2012; 33(16): 2088-97.

11. De Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G.: Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* .2010, 55:147-52.

12. Chapman N., Dobson J., Wilson S., Dahlof B., Sever PS., Wedel H., et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:839-845.

13. David Moher et. al. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010; 340:c869 .

14. D. Mainland, *The Treatment of Clinical and Laboratory data*, Oliver & Boyd, Edinburg, Scotland, 1938 .

15. D. Moher et. al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151(4):264-269.

16. DG. Altman et. al. Improving the reporting of randomized trials: the CONSORT statement and beyond. *Statistics in Medicine*. 2012;31(25):2985-2997.

17. Mathilde Johansen et. al. Guidelines for reporting medical research: A Critical Appraisal. *International Scholarly Research Notices* 2016 Volume 2016 (2016), Article ID 1346026, 7 page.

18. RENNIE D. CONSORT revised – improving the reporting of randomized trials. *JAMA* .2001, 285:2006–2007 .

19. SCHULZ KF., CHALMERS I., HAYES RJ., ALTMAN DG. Empirical evidence of bias. dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995, 273:408–412.

20. MOHER D. CONSORT: An evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. *Consolidated Standards of Reporting Trials*.*JAMA*. 1998, 279:1489–1491 .

21. K. JAERGAR, VILLUMSEN J., GLUUD C. Quality of randomised clinical trials affects estimates of intervention efficacy. 7th Cochrane Colloquium, Rome, Italy, 1999.

22. JUNI P., ALTMAN DG., EGGER M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Br Med J* 2001, 323:42–46 .

23. VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ., CLEARY C., TALLEY NJ., PETERSON TC., NYREN O., BRADLEYL A. et. al. Drug treatment of functional dyspepsia: A systematic analysis of

trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J. Gastroenterol* 1996, 91:660–673 .

24. TALLEY NJ., OWEN BK., BOYCE P., PATERSON K. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: A critique of controlled treatment trials. *Am J. Gastroenterol.* 1996, 91:277–283.

25. ADETUGBO K., WILLIAMS H. How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature? *Arch. Dermatol.* 2000, 136:381–385.

26. KJAERGARD, NIKOLOVA D., GLUUD C. Randomized clinical trials in hepatology: Predictors of quality. *Hepatology.* 1999, 30:1134–1138.

27. SCHOR S., KARTEN I. Statistical evaluation of medical journal manuscripts. *JAMA.* 1966, 195:1123–1128.

28. GORE SM., JONES IG., RITTER EC. Misuse of statistical methods: Critical assessment of articles in *BMJ* from January to March 1976. *Br. Med. J.* 1977,1:85–87.

29. HALL JC., HILL D., WATTS JM. Misuse of statistical methods in the Australasian surgical literature. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1982, 52:541–543 .

30. ALTMAN DG. Statistics in medical journals. *Stat. Med.* 1982, 1:59–71.

31. POCKOCK SJ., HUGHES MD., LEE RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N .Engl. J .Med.* 1987, 317:426–432.

32. ALTMAN DG. The scandal of poor medical research. *Br.Med.J.* 1994, 308:283–284.